FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 378

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Joseph HUBERT

Né le 25 Juin 1921, à Combourg (Ille-et-Vilaine).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 11 JUIN 1948 ..... 19..

INFLUENCE DU PHOSPHORE NUCLÉOTIDIEN RIBODÉSOSIQUE SUR LE MÉTABOLISME DU CALCIUM

Président : M. MOREAU, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

11 JUIN 1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **HUBERT.**

Prénom : **Joseph.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

HUBERT (Joseph). — Influence du phosphore nucléotidien ribodésosique sur le métabolisme du calcium. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 67 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HUBERT (Joseph). — Influence du phosphore nucléotidien ribodésosique sur le métabolisme du calcium. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 67 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HUBERT (Joseph). — Influence du phosphore nucléotidien ribodésosique sur le métabolisme du calcium. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 67 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

HUBERT (Joseph). — Influence du phosphore nucléotidien ribodésosique sur le métabolisme du calcium. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 67 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Joseph HUBERT

Né le 25 Juin 1921, à Combourg (Ille-et-Vilaine).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

INFLUENCE DU PHOSPHORE NUCLÉOTIDIEN RIBODÉSOSIQUE SUR LE MÉTABOLISME DU CALCIUM

Président : M. MOREAU, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale.	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie.	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale.	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie.	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE
MONSIEUR JOSEPH HUBERT (1892-1944)

Maire de Combourg
Conseiller Général d'Ille-et-Vilaine

A MA MERE

En témoignage de profonde affection.

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRERE

A MA FEMME

Dont les encouragements me furent précieux.

AU DOCTEUR TORAVEL

A MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur MOREAU

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Au Docteur Gérard MARCHANT

Chirurgien des Hôpitaux

En témoignage de respectueuse gratitude pour son accueil toujours bienveillant.

A Monsieur LE GALL

Directeur de l'Office Scientifique et Technique
des Pêches Maritimes
Professeur Agrégé de Physique

Pour l'intérêt qu'il m'a témoigné.

A Monsieur le Docteur DUPLAN

Dont l'aide m'a été si précieuse dans l'élaboration de ce travail.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE L'ECOLE DE MEDECINE DE RENNES

AUX MEDECINS MILITAIRES, MES AMIS,
RENCONTRÉS AU COURS DES ANNÉES 1943 A 1945

Ferrier avait interdit le phosphore dans la tuberculose. Nous reprenons à notre compte cette thérapeutique cependant préconisée par Bonhomme d'Avignon en 1793.

Chez les tuberculeux osseux atteints de maux de Pott, nous avons voulu montrer tout l'intérêt d'une médication phosphorée adéquate se révélant comme un stimulant digestif et nerveux et surtout intervenant dans la fixation du calcium.

INTRODUCTION

Nous avons voulu dans cette thèse, par quelques exemples précis, remettre en honneur une médication tombée dans l'oubli au seul profit ou plutôt, à notre avis, à la seule perte d'une autre médication. Longtemps, en effet, le phosphore, puisqu'il s'agit de lui, fut employé par les médecins comme adjuvant des régimes des dyspeptiques, des anémiés quelquefois, plus particulièrement des tuberculeux. Par la seule teneur de certains aliments riches en phosphore, les médecins de jadis sans s'en douter d'ailleurs, réalisaient un peu de la médication que nous voulons réhabiliter.

Depuis une longue période, les tuberculeux, puisqu'il s'agira dans cette thèse de régime de tuberculeux et plus particulièrement de tuberculeux osseux, étaient plutôt soumis à l'association thérapeutique : suralimentation + calcium, quelquefois avec l'adjonction de vitamine D (cure hélio-marine, ergostérol, etc...) En quelque sorte saturé de calcium, le malade tuberculeux ne pouvait reconstituer son système osseux détruit, faute d'un apport suffisant de phosphore, faute de la qualité même de ce phosphore.

On n'oubliera pas, en effet, l'équilibre phospho-calcique existant normalement dans l'organisme, équilibre d'ailleurs en partie réglé par l'appoint en vitamine D mais, en l'occurrence, quel bénéfice thérapeutique ne perdait-on pas, puisqu'en voulant rétablir un

équilibre, nous n'avions rempli qu'un des côtés de la balance ?

Le calcium ainsi déposé en excès restait sans valeur malgré la présence de vitamine D, le phosphore nécessaire étant absent. A notre démonstration, nous ajouterons quelques principes énoncés par Madame Lucie RANDOIN, dans son livre « Régime, Vitamines et Equilibre alimentaire », livre écrit en collaboration avec Alfred ROSSIER en 1942. Madame RANDOIN, dans la deuxième loi physiologique qu'elle édicte sur le problème de l'alimentation, déclare la nécessité quotidienne de l'apport de tous les principes nutritifs non énergétiques spécifiquement indispensables à la vie, parmi eux le phosphore et le calcium.

Elle note ensuite la nécessité de l'équilibre alimentaire CALCIUM/PHOSPHORE avec le fait suivant énoncé à un autre chapitre de son livre, à savoir que dans un régime :

« LE DÉFAUT DE VITAMINES est aussi grave, mais il n'est PAS PLUS GRAVE que le défaut d'acides gras non saturés, d'acides aminés indispensables, d'ÉLÉMENTS MINÉRAUX ».

Si la médication phosphorée est ainsi tombée dans l'oubli, il faut y voir non la carence des médecins, mais la difficulté de se procurer un phosphore facilement assimilable au calcium. En ce sens, nous croyons que le phosphore nucléotidien proposé réalise ce véhicule indispensable, cette spécificité nécessaire au métabolisme du calcium, à la reconstitution de l'os.

Nous nous sommes adressés pour obtenir en grande quantité ce nouveau produit à une source qui en est riche : au hareng dont nous utiliserons le sperme.

Dans les différentes observations contenues à la fin de cet ouvrage, nous avons pu noter outre l'effet direct produit sur la calcification osseuse, des effets au moins aussi intéressants sur l'état général de nos malades.

Dans le service du Docteur GÉRARD-MARCHANT, chirurgien des hôpitaux à Garches, nous avons ainsi traité huit malades pour la plupart atteints de mal de Pott. L'ancienneté même de la maladie, l'état pré-cachectique de certains de nos malades ajoutaient à la difficulté de notre entreprise d'utiliser un médicament nouveau.

Deux mois de traitement, minimum vraiment trop court pour une réussite très complète, nous ont cependant permis de bien augurer quant à l'avenir de ce nouvel élément thérapeutique.

Nous nous sommes donc attachés à rétablir des taux normaux à des calcémies quelque peu malmenées par les destructions osseuses, permettant ainsi à l'os de trouver les ions indispensables à sa reconstruction.

Il faut, en effet, bien noter la nécessité d'un excès d'ions phosphoriques et calciques pour assurer la fixation d'un bon phosphaté de calcium aux protéines de la substance osseuse.

Outre la normalisation des rapports cytologiques, nous avons aussi observé la reprise de l'appétit de nos malades, l'augmentation de leur poids, la disparition de la sensation de fatigue physique et intellectuelle, en bref une amélioration de leur « tonus » général.

Pour les différents examens cellulaires, nous nous sommes adressés au personnel du laboratoire et de la pharmacie de l'hôpital R. Poincaré à Garches; qu'il veuille trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

Les examens de calcémie et de phosphorémie ont été faits selon les procédés employés dans l'armée américaine et condensés dans un petit ouvrage à l'adresse des médecins militaires américains : WAR DEPARTMENT — TECHNICAL MANUAL METHODS FOR LABORATORY TECHNICIANS (october 17- 1941).

Pour le dosage du calcium, c'est la méthode de ROE et de KAHN et pour le dosage du phosphore la méthode de FISKE et SUBBAROW.

Outre leur précision, ces deux méthodes ont l'avantage de pouvoir être exécutées ensemble. Les chiffres de calcémie sont de 10 à 12 % plus élevés que normalement. Il a été tenu compte de cette différence dans la rédaction de nos observations.

***

Notre travail comportera quatre chapitres :

CHAPITRE PREMIER :

Le phosphore, facteur d'assimilation calcique indispensable.

CHAPITRE II :

Le phosphore nucléotidien ribodésique proposé.

Historique. Obtention à partir du sperme du hareng.

Structure chimique.

CHAPITRE III :

Observations.

CHAPITRE IV :

Résultats obtenus et conclusions.

En outre, le chapitre II est suivi d'un petit lexique des termes chimiques employés.

CHAPITRE PREMIER

LE PHOSPHORE, FACTEUR D'ASSIMILATION CALCIQUE INDISPENSABLE

Nécessité du Phosphore

Ce n'est pas sans une certaine appréhension que nous avons tenté d'utiliser le phosphore nucléotidien chez des tuberculeux osseux, appréhension non basée sur la nocivité de notre produit, car des expériences antérieures nous avaient déjà prouvé l'innocuité absolue des traitements phosphorés bien dosés, mais n'était-ce pas se heurter à une tâche quasi-insurmontable que d'accepter le traitement d'une maladie aussi décevante : nos malades étaient profondément décalcifiés, la plupart possédaient déjà des fistules, l'état général confinait à la cachexie et certains avaient à vingt-six ans un poids à peine supérieur à 30 kg. (observations n° 1 et 2).

Certaines raisons nous faisaient cependant augurer de notre réussite, nous avions affaire à des malades adolescents pour la plupart (dix-huit, vingt et un, vingt-deux, vingt-trois, vingt-quatre, trente-cinq, quarante-trois et cinquante ans) donc, chez qui l'activité cellulaire est encore très intense. Nous avons aussi pensé à cette activité cellulaire au niveau des éléments nerveux car quelques-uns de nos malades étaient des intellectuels chez qui le travail de l'esprit ne s'était pas affaibli, mais au contraire avait augmenté en raison même de la nature bacillaire de la maladie. N'y avait-il pas là raison à penser à une fuite de phosphore au niveau de la cellule nerveuse et, par conséquent, nécessité plus évidente d'un apport quotidien de phosphore alimentaire ?

Tuberculose, maladie de carence ?

D'autre part, le malade Pott, au lieu de se présenter à nous uniquement sous son aspect de destruction systématique de la substance osseuse par le bacille de

Koch, nous est apparu en même temps sous son aspect de MALADIE DE CARENCE. Certes, c'est là poser une orientation bien osée au problème thérapeutique et à l'origine même de la tuberculose, qu'elle soit osseuse ou pulmonaire d'ailleurs.

Mais que fait le chirurgien lui-même lorsqu'il intervient par greffage dans le mal de Pott ? Outre le blocage vertébral qu'il réalise, il apporte des éléments cellulaires osseux intacts à la colonne cervicale ou dorso-lombaire atteinte.

Sans nous entraîner sur le problème posé de la tuberculose « maladie de carence » qui pourrait faire l'objet d'une nouvelle thèse, nous avons surtout voulu montrer la nécessité de l'apport phosphoré nucléotidien dans le métabolisme du calcium.

Avec G. DANIEL (dans Calcithérapie, 1946), nous ne voulons pas nous résoudre à limiter nos conceptions thérapeutiques d'avenir à l'extension indéfinie de nos hôpitaux, de nos sanatoria et de nos cimetières.

Personnellement, nous croyons avoir découvert le phosphore facilement assimilable au calcium pour obtenir non pas le carbonate de chaux cher à H. et M. HINGLAIS, mais les PHOSPHATES DE CHAUX chers à PARTURIER.

Sur le plan thérapeutique, le phosphore est au moins aussi nécessaire que le calcium.

L'os, réservoir calcique, se fait et se défait sans arrêt, de l'os nouveau apparaît pour le remplacer.

Il y a combinaison des ions PO4 et Ca à la substance osseuse primitive et association intime aux protéines de cette substance et ce, en présence d'un excès d'ions phosphoriques.

On sait ainsi que le rachitisme s'accompagne d'un déficit phosphoré.

MAC COLLUM et ses collaborateurs, par leurs expériences sur le rat, ont montré qu'un régime pauvre en

phosphore entraînait le rachitisme avec d'autant plus de facilité qu'il était particulièrement riche en calcium, ce qui aggraverait le déséquilibre.

Le rapport calcium/phosphore

A l'organisme, il faut en effet une quantité minima de calcium et une quantité minima de phosphore. Les rapports des deux minéraux sont insécables, c'est une faute de les négliger.

Nous rappellerons que ce rapport élémentaire Ca/P doit être pour :

un nourrisson	1,5
un enfant	2
un adolescent	1
un adulte	0,5

On voit donc que, pour un adolescent, la quantité journalière de phosphore ingéré doit être égale à celle du calcium. Pour un adulte, il y a nécessité d'un apport alimentaire de phosphore deux fois plus élevé que celui du calcium.

Nous pouvons nous poser la question de l'observance de cette règle et rapidement conclure par la négative.

Il y a donc déséquilibre alimentaire et perte d'une quantité importante de calcium par faute d'un appoint suffisant en phosphore.

Le Calcium dans l'alimentation

Après avoir noté la nécessité du phosphore, il serait injuste dans une thèse portant sur l'activité de ce dernier, au sein du métabolisme du calcium, d'oublier les origines alimentaires de ce calcium.

Le CALCIUM nous est apporté par le lait et les fromages, par les fruits secs et certains fruits frais (citron, orange, etc...), certains végétaux aussi sont riches en calcium, tel le cresson, qui pour 100 gr. de produit comestible, contient 200 mgr. de calcium.

Notons aussi que dans l'eau de boisson, la moyenne de la teneur en calcium est, d'après H. et M. HINGLAIS, de 5 centigrammes par litre, à Paris, cette teneur s'élève à 7 centigrammes.

Les viandes sont peu riches en calcium, par contre, l'appoint alimentaire dû au poisson est en moyenne de 20 centigrammes par kilo.

La richesse des poissons en éléments minéraux et en vitamines A et D donne à ce calcium une plus grande valeur au point de vue assimilation.

Outre l'équilibre phospho-calcique, nous citerons comme FACTEURS D'ASSIMILATION du calcium : les vitamines, les glandes endocrines, l'équilibre acide-base et le système nerveux.

Nous ne nous attarderons pas sur la valeur de ces quatre derniers facteurs attribuant à l'ÉQUILIBRE PHOSPHO-CALCIQUE le rôle primordial dans le métabolisme du calcium et, en particulier, dans le métabolisme calcique osseux.

Le métabolisme calcique osseux

Le bilan du CALCIUM est étroitement SUBORDONNÉ au bilan du PHOSPORE.

La notion caractéristique de l'état calcique osseux est sa combinaison à l'acide phosphorique.

Dans le chapitre suivant, nous envisagerons ce problème même de l'assimilabilité phospho-calcique.

Il y a, répétons-le, étroite subordination entre le métabolisme phosphoré et le métabolisme calcique, mais il faut surtout se souvenir que l'interdépendance qui existe ainsi entre les deux métabolismes accorde la PRIORITÉ à l'ION PHOSPORIQUE.

La molécule phospho-calcique au sein des os est extrêmement complexe, la calcification osseuse résulte de la combinaison de l'ion phosphorique au calcium et aux protéines de la substance qui précède l'os.

N'importe quel phosphore ne peut être envisagé pour jouer ce rôle. Certains, comme le phosphate tricalcique, ne sont pas à recommander, en raison même de son inassimilabilité au niveau de l'intestin.

Le problème de l'assimilation phospho-calcique

Le problème de l'assimilabilité phospho-calcique déjà difficile à résoudre par le faible rapport du phosphore au calcium ingéré, devient encore plus insoluble lorsqu'on fournit une mauvaise qualité de phosphore à l'organisme.

Tous les acides ne sont pas égaux quant à leur pouvoir calcifixateur au niveau de l'intestin. Mais comment vérifier cette valeur ? Il n'y a malheureusement pas de méthode vraiment sûre pour connaître la proportion du calcium assimilé au calcium ingéré, aussi nous nous sommes contentés dans nos résultats des taux de calcémie sanguine dont la constance habituelle est bien connue (100 mgr. par litre NORMALEMENT).

Le phosphore nucléotidien au moment de son introduction dans l'organisme peut être considéré comme « caput mortuum », mais il est extrêmement prêt à s'intégrer au cycle biologique. Nous pensons que son hydrolyse par le suc gastrique lui fait sûrement perdre une partie des bases puriques, ce qui permet à une cellule organisée de l'adapter.

Le phosphore, s'il se lie au calcium, donne un phosphate de chaux éliminé par le rein s'il est soluble, au contraire intégré à la cellule osseuse s'il est insoluble.

LE MÉTABOLISME VRAI comporte :

En considérant notre produit comme le triptyque suivant :

Phosphoryle, ose, base.

1) L'hydrolyse acide qui élimine la base, ce phénomène se produisant au niveau de l'estomac.

2) L'assimilation à un élément cellulaire au niveau de l'intestin.

3) L'intégration, même ce qu'on appellera LE MÉTABOLISME VRAI, l'association à un ion calcium.

Pour obtenir tout ce cycle, nous devons nous adresser à un phosphore d'excellente quantité, au phosphore nucléotidien dont nous voulons mettre l'usage en honneur.

Le taux des calcémies de nos malades a été quelque peu malmené par les destructions osseuses et la demande consécutive de l'os en ions calcium.

Or si le dépôt du complexe phospho-calcique dans le tissu conjonctif des os a besoin pour s'effectuer d'un appoint en vitamine D, il faut pour que ce complexe s'établisse que l'assimilation phospho-calcique se soit précisément effectuée à travers la muqueuse intestinale, le phosphore nucléotidien réalisant pour nous le meilleur produit ayant ce pouvoir.

CHAPITRE II

LE PHOSHORE NUCLÉOTIDIEN RIBODÉSOSIQUE PROPOSÉ

Historique.
Obtention à partir du sperme de hareng.
Structure chimique.

Le Phosphore nucléotidien ribodésosique

L'acide nucléique est connu depuis quatre-vingts ans. L'étude des nucléines avait conduit directement HOPPE-SEYLER à la levure de bière (1871) et MIESCHER (1874) aux spermatozoïdes de poissons. Les travaux de KOSSEL de 1885 à 1894 et surtout ceux de LEVENE et de son école, de 1905 à 1935, ont défini très exactement l'acide nucléique et ont établi qu'il entrait dans la constitution des cellules animales et végétales.

Il fut introduit dans la thérapeutique à une date que nous ne sommes pas parvenus à fixer, malgré nos recherches, mais qui doit être légèrement antérieure à 1900. L'opothérapie était à ses débuts. Cette substance extraite des parties les plus mystérieuses des tissus, provoqua, tout d'abord, une certaine curiosité.

Ingérée per os, on lui reconnut, immédiatement, des propriétés toniques et reconstituantes si peu discutables qu'elle fut, dès cette époque, la base de spécialités pharmaceutiques (1900-1910), encore exploitées aujourd'hui.

Elle acquit aussi la réputation d'un médicament d'une activité cytologique certaine, capable de modifier rapidement et sensiblement, les rapports des éléments figurés du sang; capable aussi, en raison de son action sur les leucocytes (hyperleucocytose provoquée) d'aider l'organisme à réagir, au cours de diverses infections.

A cet effet, on l'utilisait sous forme de nucléinate de soude, en injections intraveineuses. Mais les réactions extrêmement violentes qu'il déterminait et qui allaient jusqu'au collapsus, bien qu'universellement salutaires, inquiétaient le praticien et le laissaient per-

plexe. Le mot « choc » qualifia l'incident et il semble que l'on en resta là.

Quelques années plus tard, vers 1918, on essaya de reprendre l'étude de cette réaction : mais en vain; le nucléinate de soude existant alors était complètement inactif.

Nous croyons savoir que l'acide nucléique utilisé tout d'abord, était un acide d'origine animale, alors que l'acide du commerce, en 1918, était d'origine végétale. Nous pensons que c'est là qu'il faut chercher les causes des insuccès. Il est probable, sinon certain, que les propriétés physiologiques et pharmacologiques d'une substance tenant, dans l'organisation des êtres, un rôle aussi fondamental que l'acide nucléique, varient dans de larges mesures, selon l'espèce, végétale ou animale, d'où provient cette substance.

La substitution des deux acides comportait quelques excuses. D'une part, les effets assez mal connus du médicament, n'aidaient pas une discrimination méthodique; d'autre part, l'acide nucléique d'origine animale, tiré exclusivement du thymus de veau, ne suffisait plus aux besoins de la consommation croissante, tandis que la levure de bière constituait une matière première pratiquement inépuisable.

Il y eut donc deux acides nucléiques : l'acide thymonucléique et l'acide zymonucléique, dont les noms révèlent les origines.

La Pharmacopée française a admis à son Codex, l'acide zymonucléique.

*
**

Dans le but de reprendre, sur de nouvelles données, l'étude expérimentale de l'acide nucléique et de sortir ce précieux remède de l'injuste oubli où l'avaient plongé des préparations inefficaces et pharmacologiquement insuffisantes, une société Lilloise, « Stabili », a orga-

nisé un laboratoire de Biochimie à Lille et construit une usine à Boulogne-sur-Mer. Elle a poursuivi, pendant plusieurs années la mise au point des techniques et des procédés industriels qui permettaient d'aboutir au tétranucléotide pur, en partant de la laitance fraîche de harengs, c'est-à-dire à partir du sperme de poissons.

On a choisi le hareng, parce que c'est le seul poisson pêché en abondance sur les côtes de France. Cette pêche se pratique industriellement. Les chalutiers sont attachés à des ports importants, où ils débarquent, en grandes quantités, le produit de leur pêche, concentrant ainsi la matière première et favorisant l'approvisionnement.

On sait que le hareng habite les mers froides. Dans la Mer du Nord, dès le printemps, il se rapproche des côtes des îles Shetland et de la Norvège. Vers le mois d'Août, les bancs sont descendus assez au sud pour être à portée des bateaux de pêche de Boulogne-Dieppe-Fécamp. Ils parviennent au littoral franco-belge vers la mi-Novembre et arrivent vers la fin de Décembre, au large de Dieppe. A cet endroit, on ne sait pourquoi, mais très régulièrement, les harengs fraient. On les rencontre un peu partout dans la Manche, jusqu'au mois de Mars. Puis ils disparaissent totalement des côtes de la Mer du Nord et rejoignent l'Océan Arctique, d'où ils repartiront, pour recommencer leur périple annuel.

Dès le mois d'Août, les harengs sont dits « pleins ». La laitance (organe mâle) et la rogue (organe femelle) ont acquis un développement assez considérable pour constituer 1/5 du poids total du poisson; un hareng de 125 gr. contient 25 gr. de laitance ou de rogue.

A partir du milieu de Décembre, les harengs, après avoir déposé laitances et œufs sur les frayères de Dieppe, sont appelés « guais ».

La Nature, protectrice des espèces, a fait en sorte qu'il y ait à peu près exactement autant de mâles que de femelles.

*
**

Le poisson, amené à terre, est vidé. Les laitances sont soigneusement triées et mises à la glacière, si elles ne peuvent être utilisées immédiatement.

On soumet les laitances dilacérées à plusieurs lavages à l'acétone, afin de les délipider et de les deshydrater. Puis on les exprime fortement, sous des presses hydrauliques travaillant à 200 kg de pression par cm2. On obtient ainsi des gâteaux de laitance, qui ont l'apparence cornée, sont durs et compacts et de conservation indéfinie.

La laitance ainsi « stabilisée », représente environ 35 % du poids de la laitance brute. Elle contient en moyenne 2,75 % de phosphore, c'est-à-dire environ 25 % de son poids de nucléotides. Le traitement chimique permet d'en extraire environ 20 à 23 % d'acide nucléique.

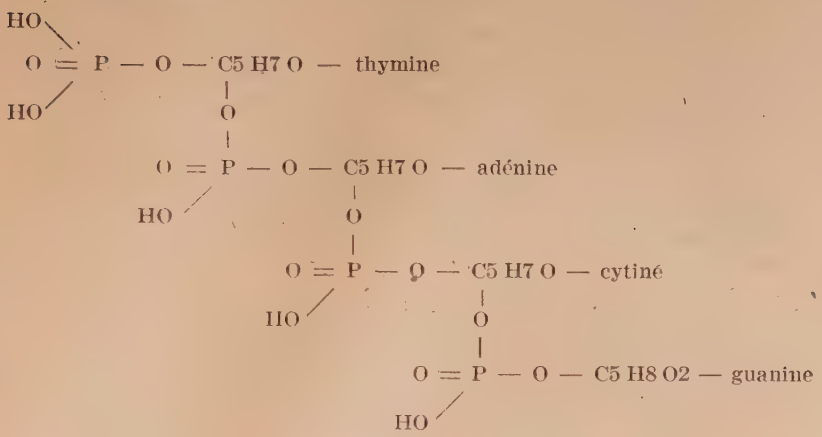
Le traitement consiste essentiellement en une hydrolyse à la soude, à 75° C, suivie d'une précipitation d'un nucléinate de soude, dans l'alcool. Le nucléinate, redissous dans l'eau, est finalement précipité, à l'état d'acide nucléique, dans l'alcool chlorhydrique à 3 %.

Le produit est un tétranucléotide à ribodésose.

Il répond aux spécifications du Codex.

Les procédés analytiques, compliqués et minutieux, qui permettent d'identifier les éléments nucléotidiens, ont confirmé, quantitativement et qualitativement, la présence des bases pyrimidiques et puriques, du ribodésose et du phosphore.

Sa formule chimique est celle d'un tétranucléotide à ribodésose :



Cette structure est loin d'être sans signification. Elle montre le parti que l'on peut tirer, par la voie gastro-intestinale, de l'acide nucléique d'origine animale :

diverses actions hydrolytiques et diastasiques transformeront, tout d'abord, le tétranucléotide en quatre mononucléotides;

puis, chaque reste phosphorique sera libéré, soit sous forme d'ester-phosphate de ribodésose, abandonnant sa base purique ou pyrimidique, soit sous forme de reste phosphorique, abandonnant un nucléoside.

Les bases puriques, expérimentalement les moins résistantes, seront séparées les premières. Elles représentent une très faible partie de l'acide nucléique (environ 6 %). Leur sort est à peu près indifférent : par des phases successives de désamination et d'oxydation, elles aboutiront à l'acide urique.

A ce point de désintégration, c'est-à-dire, au stade où ils sont privés seulement des bases puriques, les nucléotides sont de remarquables solvants de l'acide urique. Une partie, en poids, d'acide thyminique, —

qui n'est qu'un nucléotide à ribodésose, privé de ses bases puriques par une hydrolyse acide —, dissout, *in vitro,* deux parties en poids d'acide urique.

Les pyridines, scindées à leur tour, se comportent comme les purines et finissent à l'état d'acide urique.

Si l'action hydrolytique et diastasique a mis en liberté des nucléosides, il est permis de croire que la présence d'adénosine, par exemple, dans l'organisme, ne sera pas indifférente.

Reste le phosphore.

Sous forme de phosphoryle ou sous forme d'ester-phosphate de ribodésose, il est appelé à jouer un rôle des plus importants, ainsi que notre travail le montrera.

En effet, cet acide phosphorique, en pleine activité biologique,

retient le calcium nécessaire à la formation du squelette, à la plasticité du sang, à l'activation des ferments digestifs,

favorise l'élimination de l'urée, par sa présence dans le parenchyme rénal,

améliore la formule sanguine par son action directe sur l'appétit du malade,

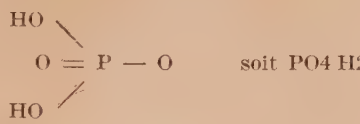
transforme enfin le tonus général du sujet traité.

Quelques définitions sommaires :

1°) Phosphoryle = reste phosphorique.

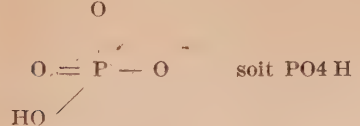
Acide phosphorique = PO^4H^3.

L'acide phosphorique estérifiant une fonction alcool du ribodésose, perd de l'hydrogène et devient, selon sa position :



soit PO4 H2

ou bien



soit PO4 H

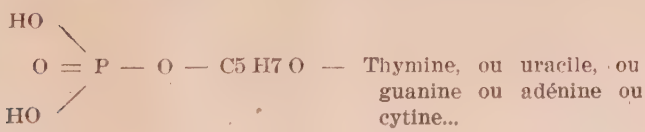
2°) Ose = sucre. Dans les nucléotides, l'ose est un pentose. Le pentose de l'acide zymonucléique est le ribose; le pentose de l'acide thymonucléique (le nôtre) est un ribodésose.

3°) Les acides nucléiques comportent trois bases pyrimidiques : la thymine, l'uracile et la cytine.

Uracile et cytine, pour l'acide zymonucléique; thymine et cytine, pour l'acide thymonucléique.

4°) Les deux ordres d'acide nucléique comportent les deux mêmes bases puriques : l'adénine et la guanine.

5°) Nucléotide : l'ensemble du groupe phosphoryle, ose, base. Exemple :



6°) Ester-phosphate d'ose : Phosphoryle + ose.

7°) Nucléoside : ose + base purique ou pyrimidique.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

D... J. Age vingt-quatre ans.

Date de naissance : 24 Août 1924.

Date d'entrée à l'hôpital R. Poincaré : 5 avril 1947.

« Coxalgie droite, avec fistules ».

En 1942, il fait pour la première fois une maladie : c'est une pleurésie, un examen du liquide ponctionné ne révèle pas de présence bacillaire.

En 1944, nouvel accès fébrile, cette fois c'est une adénite inguinale gauche qui se fistulisera en avril de la même année.

Le malade maigrit et en novembre 1945, à la suite de douleurs lombaires, de fatigue générale, il quitte son travail. De février 1946 à juillet 1946, il est soigné simplement par le repos au lit à l'hôtel, dans la petite ville du midi où il est instituteur. Devant la non amélioration de ses symptômes, le malade rentre chez lui. Il est aussitôt hospitalisé à l'hôpital Vaugirard dans le service du Docteur Senèque, mis en observation du 15 juillet au 30 juillet 1946. On lui fait une radiographie lombo-dorsale qui ne révèle rien.

Il rentre à nouveau chez lui, la fistule inguinale gauche suppurant toujours plus intensément.

Il manque d'appétit, il maigrit et coup sur coup en août et septembre 1946, deux nouvelles fistules apparaissent, une inguinale droite, une autre lombaire.

Il est alors envoyé à Berck où on le refuse à l'entrée le 27 septembre 1946. Motif : l'existence antérieure de sa pleurésie.

Le 15 octobre 1946, il est de retour à Paris, où à son admission à l'hôpital Foch à Suresnes, il pèse 33 kgs. Des radios pratiquées ne révèlent rien de précis. Cependant son état s'améliore un peu et le 3 janvier 1947, il pèse 48 kgs.

On le traite alors par la suralimentation, le repos complet au lit et les injections de pénicilline (en tout 5.000.000 d'unités).

De fin janvier à fin mars 1947, il remarche, mais des douleurs

à la hanche droite étant apparues, ses fistules coulant toujours, il entre alors à Garches le 5 avril 1947.

Immédiatement radiographié, on note une coxalgie droite et on le met en extension continue. Malgré ce nouveau traitement et l'adjonction d'une nourriture adéquate et abondante, un nouvel abcès dorsal apparaît qui est incisé le 4 février 1948.

Depuis cette date jusqu'au 15 mars, le malade prend régulièrement chaque jour trois cachets à 0 gr. 10 de phosphore nucléotidien.

On constate alors les faits suivants, le 15 mars 1948 :

L'APPÉTIT qui jusque-là était médiocre (avec même de l'anorexie transitoire) s'est amélioré.

LE SOMMEIL est meilleur.

Le malade nous déclare beaucoup s'intéresser à LA LECTURE et il soutient avec agrément une conversation autrefois sans goût.

Il sent que ses FORCES ont repris.

Ses DOULEURS n'ont cependant pas diminué et depuis le 1er mars un épisode fébrile s'est installé, c'est un nouvel abcès prétrochantérien droit actuellement en voie de fistulisation. Le malade étant en extension continue, il n'a pas été possible de faire une radiographie de contrôle à la fin du traitement. Il eût été dans ce cas fortement intéressant de connaître le résultat radiographique, car la dernière radio pratiquée avant notre traitement montrait une décalcification étendue à toute la région lombaire et iliaque droite. Cependant voici dans toute la sécheresse démonstrative des résultats de laboratoire ce qu'à donné notre traitement :

	Premier jour de traitement (traitement :	Dernier jour de traitement 1 mois 1/2
Phosphore sanguin	42 mg	42 mg
Calcémie	85 mg	106 mg
Urée sanguine	0,28 g	0,26 g
Globules rouges	4.230.000	4.740.000
Globules blancs.	14.000	20.800
Hémoglobine	70 %	80 %

	Premier jour de traitement (traitement : 1 mois 1/2)	Dernier jour de traitement
Polynucléaires neutrophiles .	69 %	87 %
Polynucléaires éosinophiles .	4 %	2 %
Moyens mononucléaires	22 %	4 %
Monocytes	5 %	4 %
Lymphocytes	0 %	3 %

On constate donc une normalisation de la calcémie et de la formule sanguine rouge et ce avec un traitement de seulement deux mois. Notons aussi une amélioration concomitante du taux de l'hémoglobine.

OBSERVATION N° 2

D'H... J. Vingt-deux ans.

Date de naissance : 24 avril 1926.

« Mal de Pott fistulisé »

A l'occasion d'une visite systématique pour entrer aux P. T. T. on révèle au malade la présence au niveau du lobe supérieur droit pulmonaire de trois taches signant une atteinte bacillaire ; séjour consécutif immédiat de novembre 1942 à mars 1943 dans un sanatorium à Ris-Orangis. Devant la température élevée (40°), persistante, le malade est envoyé à Bichat où en novembre 1943 on lui fait une phrénicectomie à droite.

Bientôt apparaissent des douleurs dorsales avec température élevée. Le malade retourne alors au sanatorium de Ris-Orangis et est ensuite transféré à la Salpêtrière où l'on fait le diagnostic de mal de Pott au niveau de D11-D-12. Il est alors conduit à l'hôpital de Suresnes pour y subir une opération : greffe d'Albee le 4 décembre 1944.

Plâtré, le malade est renvoyé chez lui en juillet 1945. Il peut reprendre son travail en janvier 1946. Mais en août 1946, les douleurs réapparaissent le long de la colonne vertébrale, elles sont cette fois lombaires.

Le repos à la campagne ordonné ne suffit pas, car en octobre apparaît un abcès sus-iliaque postérieur droit pour lequel le malade est hospitalisé à l'hôpital Tenon. Le Professeur MOULONGUET incise et draine cet abcès.

Le malade est alors transféré à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches le 24 juin 1947. Une fistule a persisté au niveau de l'incision de son abcès sus-iliaque. A cette époque le malade est très amaigri, la suppuration au niveau de sa fistule est très abondante. On le soumet au régime du repos, de la suralimentation, le traitement médical consistant en injections intraveineuses de Gluconate de Calcium et en injections intramusculaires d'Hépatrol.

A compter du 15 janvier 1948, on supprime les injections pour soumettre le malade à la médication per os de phosphore nucléotidien.

Au 15 janvier, nous sommes en présence d'un malade très amaigri, au faciès pâle, aux muqueuses peu colorées, aux yeux caverneux. Son appétit est faible.

Lorsque nous cessons le traitement deux mois plus tard, l'aspect général du malade est meilleur, il possède d'ailleurs, nous dit-il, un appétit actuel jamais égalé. Ses forces lui sont revenues.

Voici, par ailleurs, ce qu'ont donné les résultats de ses examens de laboratoire :

	Premier jour du traitement	Fin du traitement
Phosphorémie.	42 mg	43 mg
Calcémie	86 mg	90 mg
Urée sanguine	0,31 g	0,28 g
Globules rouges	3.560.000	3.980.000
Globules blancs.	26.000	23.600
Hémoglobine	60 %	65 %
Polynucléaires neutrophiles .	66 %	85 %
Polynucléaires éosinophiles .	3 %	2 %
Moyens mononucléaires	6 %	5 %
Lymphocytes	17 %	4 %
Monocytes	8 %	4 %

Poids : 16 juillet 1947 : 40 kgs. 800 ; 13 août 1947 : 38 kgs. 900 ; 16 octobre 1947 : 39 kgs. 100 ; 24 novembre 1947 : 38 kgs. 800.

Début du traitement : 18 janvier 1948 : 39 kgs. 450.

Fin du traitement : 16 mars 1948 : 39 kgs. 450.

Enfin, voici ce qu'ont donné les résultats radiologiques :

Avant le traitement.

Pott double au niveau de D7 et D11 qui sont écrasées (particulièrement sur la radio de profil).

Pincement articulaire D11-D12.

Décalcification généralisée de toute la colonne vertébrale (dorso-lombaire en particulier) avec destruction intense de D11 dont les contours n'apparaissent plus.

Après le traitement (seulement deux mois).

Pott subsiste au niveau de D7 et D11.

Cependant, recalcification de la colonne amorcée, avec interligne vertébral D11-D12 reparu. Contours de D11 aux limites maintenant bien nettes.

On notera avec satisfaction la réussite de notre traitement qui, en deux mois à peine a déjà donné de brillants résultats sur un malade à l'état général pré-cachectique et aux lésions osseuses pottiques très importantes.

OBSERVATION N° 3

B... H..., trente-cinq ans.

Date de naissance : 2 octobre 1913.

Profession : gardien de la paix.

« Mal de Pott, greffe avec fistules »

Des maux de rein en 1943-1944 le font consulter et amènent le médecin à faire le diagnostic de sciatique. Mais, en septembre 1945, un abcès froid supra-trochantérien se fistulise à droite. Le malade consulte à la maison de santé des gardiens de la paix où

il séjournera d'août à septembre 1946. On lui fait un débridement de sa fistule et on pratique une radiographie de la hanche droite sans résultat au point de vue du diagnostic.

En décembre 1946, consultation chez un radiologue qui pratique en plus une radiographie du bassin avec injection de lipiodol par le trajet fistuleux.

Diagnostic consécutif établi : mal de Pott L5-S1. Le malade est à nouveau hospitalisé à la maison de santé des gardiens de la paix, puis transféré le 31 mars 1947 à l'hôpital de Garches, où on pratique une greffe d'Albee sur son mal de Pott, le 5 août 1947. Une nouvelle fistule apparaît le 30 janvier 1948, elle est localisée à la région lombaire droite.

Le malade est laissé au repos complet, son état général est assez satisfaisant, mais les suppurations de ses fistules sont très abondantes.

On lui a donné, à compter du 15 janvier 1948, trois cachets de 0 gr. 10 de phosphore nucléotidien.

L'état général s'est amélioré au point de devenir très satisfaisant.

La suppuration des fistules a considérablement diminué.

Voici d'autre part les résultats de laboratoire :

	Premier jour du traitement (traitement 2 mois)	Fin du traitement
Phosphorémie	45 mg	40 mg
Calcémie	95 mg	101 mg
Urée sanguine	0,31 g	0,25 g
Globules rouges	4.200.000	4.180.000
Globules blancs	27.800	16.200
Hémoglobine	70 %	70 %
Polynucléaires neutrophiles .	78 %	79 %
Polynucléaires éosinophiles .	1 %	0 %
Moyens mononucléaires	7 %	6 %
Lymphocytes	7 %	12 %
Monocytes	7 %	2 %

OBSERVATION N° 4

F... R..., vingt-quatre ans.

« Mal de Pott fistulisé »

Séjourne à l'hôpital R. Poincaré à Garches du 2 juillet 1945 au 1er mars 1948.

Décubitus dorsal pour mal de Pott fistulisé.

Le début de la maladie remonte au temps de sa captivité en Allemagne. Envoyé là-bas en février 1943, bien que n'accomplissant pas de durs travaux, mais n'ayant une nourriture ni saine, ni abondante, le malade souffre de la région lombaire. Bientôt, un abcès qui se fistulise rapidement apparaît au niveau des premières vertèbres lombaires. Laissé à l'abandon par les médecins allemands, ce n'est qu'à l'arrivée des Russes qu'on s'intéresse à son sort. Ponctionné, il est rapatrié en France le 23 juin 1945, où il séjourne tout d'abord à l'hôpital Bichat puis, à compter du 2 juillet 1945, à l'hôpital de Garches.

Son mal de Pott est traité par l'immobilisation en coquille et on essaie d'améliorer sa fistule par l'injection de pénicilline.

Le 15 janvier 1948, lorsque nous commençons à le soumettre aux trois cachets quotidiens dosés à 0 gr. 10 de phosphore nucléotidien, nous notons un état général peu satisfaisant, une inappétence assez marquée. La fistule coule assez abondamment. La numération globulaire nous montre un nombre d'hématies à 4.700.000. En outre, les dosages respectifs du calcium et du phosphore dans le sang sont de 78 mg. et 41 mg.

Durant toute sa cure, le malade nous dit sentir sont tonus lui revenir, son appétit est meilleur et la fistule coule moins.

Le malade voulant être transporté à Val-Oris, nous ne pouvons le suivre. Au départ de Garches, il pèse 55 kg. 200. (Il n'y avait pas de pesée au début de traitement.) Son aspect général est bon. Nous n'avons pas pratiqué de radio de contrôle de son mal de Pott (L1-L2).

Les examens de laboratoire nous montrent objectivement les

résultats obtenus, à savoir : 1. — Une augmentation de la calcémie sanguine qui arrive très près de son chiffre normal. 2. — Une diminution de son urée sanguine. 3. — Une formule sanguine où le taux de l'hémoglobine et le nombre des globules rouges se sont considérablement améliorés.

	Début du traitement (1 mois 1/2 de traitement)	Fin du traitement
Phosphore sanguin	41 mg	46 mg
Calcium.	78 mg	96 mg
Urée sanguine	0,36 g	0,27 g
Globules rouges	4.700.000	5.380.000
Globules blancs	15.200	17.200
Hémoglobine	80 %	85 %
Polynucléaires neutrophiles .	70 %	75 %
Polynucléaires éosinophiles .	3 %	1 %
Moyens mononucléaires	9 %	12 %
Lymphocytes	16 %	10 %
Monocytes	2 %	2 %

OBSERVATION N° 5

C... L.... cinquante ans.

Martiniquaise venue en France en 1923.

Profession : femme de ménage.

« Mal de Pott dorso-lombaire »,

Adressée au service du Docteur Gérard-Marchant, à Garches, le 6 janvier 1948 pour mal de Pott dorso-lombaire, constitué à compter du mois de juillet 1947.

L'histoire de la maladie est curieuse quant à son début. Un kyste de la grosseur d'une fève gênait la malade dans la région dorso-lombaire. Consultant un médecin, ce dernier essaie d'extraire ce kyste au bistouri, mais crée une fistule. A Bretonneau, où elle est alors adressée, on essaie de débrider cette fistule et c'est alors que, pratiquant une radiographie, on décèle un mal de Pott au

niveau de L1-L2. La malade est mise dans une coquille plâtrée et transportée à Garches.

La fistule a persisté, une fièvre à grandes oscillations (36°4-40°) s'est installée.

La malade est soumise à un régime de suralimentation et repos complet, décubitus dorsal. On lui donne, à compter du 15 janvier, trois cachets à 0 gr. 10 de phosphore nucléotidien. En outre, on soumet la malade aux injections de pénicilline.

Lorsque nous avons pris la malade le 15 janvier 1948, son état général équivalait à l'affaissement pré-cachectique avec sensation de fatigue.

Après deux mois de notre traitement, la malade s'est montrée très satisfaite des résultats.

Son tonus général remonte considérablement, son appétit est meilleur. Elle repose mieux. Voici, pour elle, les résultats de laboratoire qui nous ont montré :

	Avant le traitement	Après le traitement
Globules rouges	4.020.000	3.500.000
Globules blancs	15.600	21.400
Hémoglobine	80 %	65 %
Polynucléaires neutrophiles .	79 %	78 %
Polynucléaires éosinophiles .	1 %	2 %
Moyens mononucléaires	9 %	9 %
Lymphocytes	6 %	5 %
Monocytes	5 %	6 %
Calcémie		62 mg
Phosphorémie		43 mg
Urées sanguine	0,22 g	0,30 g

Il n'avait été pratiqué ni calcémie, ni phosphorémie avant le traitement.

D'autre part, signalons que notre malade est une Martiniquaise, donc un sujet de couleur, chez qui les lésions bacillaires sont habituellement particulièrement flambantes comme nous avons eu l'occasion de l'observer au cours de notre séjour à l'hôpital militaire de Rennes durant l'occupation allemande.

OBSERVATION N° 6

P... N..., vingt et un ans.

Date de naissance : 27 juin 1927.

Entrée à Garches : 13 mars 1947.

« Foyers multiples d'ostéo-arthrites et mal de Pott »

C'est en 1942 que, malgré un état général satisfaisant selon la malade, apparaissent des foyers d'ostéo-arthrites successivement au genou droit, au pied droit, au poignet gauche et au niveau des fausses-côtes droites.

A chaque foyer se sont manifestées des douleurs et une impotence fonctionnelle importante de l'articulation en cause.

En 1944, des abcès apparaissent au-dessus et au-dessous du sein gauche.

En 1945, sur les conseils de son médecin, la malade part à Labenne pour se reposer et se recalcifier.

En 1946, des douleurs lombaires surviennent, conduisant en septembre à un examen radiographique :

Le diagnostic de mal de Pott au niveau de L1-L2 est alors posé.

Le 4 octobre 1947, le mal de Pott est greffé (prise d'un greffon semi-souple à la face interne du tibia gauche).

Pour accélérer la prise de ce greffon, pour opérer une recalcification de toutes les articulations atteintes, on donne chaque matin, chaque midi et chaque soir un cachet à 0 gr. 10 de phosphore nucléotidien à notre malade.

Il n'y a aucune intolérance à signaler. La malade note une augmentation de son appétit. D'autre part, son greffon a bien pris, son poids, le 15 janvier, au premier jour de traitement, était de 58 kgs. A la fin du traitement, c'est-à-dire le 15 mars, il est de 59 kgs.

La malade ayant eu ses veines sclérosées par des piqûres antérieures de gluconate de calcium, il n'a pas été possible de lui effectuer de prise de sang en vue du dosage du calcium, du phosphore et de l'urée.

Voici cependant la numération globulaire :

	Au 15/1/1948	Au 15/3/1948
Globules rouges	4.240.000	4.400.000
Globules blancs	7.600	14.000
Hémoglobine	85 %	80 %
Polynucléaires neutrophiles .	78 %	79 %
Moyens mononucléaires	10 %	9 %
Lymphocytes	12 %	7 %
Monocytes	0 %	4 %

OBSERVATION N° 7

A... J..., dix-huit ans.

Date de naissance : 18 novembre 1930.

Deux séjours à l'hôpital de Garches.

L'un du 5 octobre 1946 au 15 août 1947.

L'autre du 5 décembre 1947 au 15 mars 1948.

En 1944, de mars à juin, la malade est alitée pour une pleurésie gauche avec réaction liquidienne sans bacille de Koch.

De juin 1944 à février 1945, elle séjourne en Haute-Savoie dans une maison de repos.

En octobre 1946, après une période d'assez bon état général, elle consulte un médecin pour des douleurs lombaires.

Elle entre à l'hôpital Bichat ; une radiographie pratiquée révèle un Pott dorsal pour lequel, à Garches, on pratique une greffe d'Albee allant de D6 à D12. Après ce premier séjour à l'hôpital de Garches, elle rentre chez elle puis va passer deux mois dans le midi et revient à nouveau chez elle.

Tout va bien alors et un radiologue consulté le 2 décembre 1947 note que son greffon est bien soudé quand, le lendemain de cette visite, en faisant sa toilette, elle ressent un déchirement au niveau de sa colonne vertébrale. Elle vient alors consulter le 5 à Garches où une radiographie montre une fracture de son greffon.

Hospitalisée immédiatement, la malade est mise au repos absolu en décubitus dorsal, on la met dans une coquille plâtrée le 13 janvier 1948.

Au point de vue du traitement médical, on la soumet dès cette époque à l'ingestion, trois fois par jour, d'un cachet à 0 gr. 10 de phosphore nucléotidien.

L'état général de cette malade étant satisfaisant, c'est pour aider à la soudure de son greffon que nous l'avons soumise à notre traitement.

Voici d'autre part ce qu'ont donné les résultats de laboratoire.

Numération globulaire

	Avant le traitement	Après le traitement (durée 2 mois)
Globules rouges	4.010.000	4.560.000
Globules blancs	5.600	10.600
Hémoglobine	80 %	80 %
Polynucléaires neutrophiles .	62 %	78 %
Polynucléaires éosinophiles .	2 %	2 %
Moyens mononucléaires	15 %	9 %
Lymphocytes	15 %	5 %
Monocytes	6 %	6 %

Calcium — Phosphore — Urée sanguine

Calcémie	76 mg	88 mg
Phosphorémie	34 mg	40 mg
Urée	0,33 g	0,36 g

Radiographie : la soudure du greffon commence à s'effectuer.

OBSERVATION N° 8

D... S..., quarante-trois ans.

Date de naissance : 10 avril 1905.

Date d'entrée à l'hôpital : 14 décembre 1944.

« Maux de Pott L1-L2 D10-D11. — Ostéo-arthrite du genou »

C'est l'histoire très longue d'une malade qui, en 1921, a présenté une coxalgie gauche plâtrée trois ans avec séjour de convalescence de six mois à Berck Plage.

Un intervalle de dix-sept ans s'écoule sans que la malade présente d'affection nouvelle, puis, en 1943, apparaissent des douleurs lombaires nécessitant bientôt un examen radiographique, lequel montre un mal de Pott au niveau de L1-L2. Elle est transportée à l'hôpital de Suresnes puis à Garches où elle est soumise au repos complet sans intervention.

En 1945, on pratique une nouvelle radiographie qui révèle un autre foyer pottique au niveau de D-10-D11. Au cours des années 1945 et 1946, apparaît une paraplégie qui rétrocède en 1947. On s'aperçoit alors le 21 novembre 1947 d'une attitude vicieuse de la jambe gauche pour laquelle on pratique le 8 janvier 1948 une résection cunéiforme à la base interne du genou pour séquelle de fracture intra-épiphysaire du fémur avec gros genu-valgum consécutif. On immobilise sous plâtre. La malade remise au repos après cette intervention, nous est confiée à compter du 15 janvier 1948. On lui donne chaque jour un cachet, matin, midi et soir de phosphore nucléotidien à 0 gr. 10.

La malade s'en montre satisfaite, constatant une amélioration de son appétit, sans noter d'incompatibilité du médicament ni de troubles occasionnés par son ingestion.

La malade étant plâtrée, nous n'avons pu pratiquer de pesées.

Aussi seuls les examens ci-dessous font foi de la valeur de notre traitement.

Numération globulaire

Globules rouges	3.930.000	4.330.000
Globules blancs	8.400	6.650
Hémoglobine	70 %	75 %
Polynucléaires neutrophiles .	52 %	49 %
Polynucléaires éosinophiles .	5 %	6 %
Moyens mononucléaires	9 %	24 %
Lymphocytes	28 %	17 %
Monocytes	6 %	4 %

Calcium — Phosphore — Urée sanguine

Calcémie	79 mg	86 mg
Phosphorémie	32 mg	33 mg
Urée sanguine	0,36 g	0,32 g

. Notons, qu'en fin de traitement, la malade a été atteinte de grippe.

CHAPITRE IV

RESULTATS OBTENUS ET CONCLUSIONS

Effets directs de notre thérapeutique phosphorée sur le métabolisme du Calcium et sa fixation au niveau des os

Notre traitement s'est étalé sur huit cas peu séduisants quant au pronostic même de la maladie, surtout chez la moitié d'entre eux (Observations n° 1, 2, 5 et 6).

Outre l'état général précachectique de quatre de nos malades, outre la déficience osseuse certaine de tous, nous devions compter avec leur défiance quant à l'efficacité d'un traitement nouveau.

Grâce à l'aide du personnel infirmier du service du Docteur GERARD-MARCHANT, nous avons pu mener à bien notre tâche.

Chaque malade recevait quotidiennement en trois cachets aux heures des repas sa ration de 0 gr. 30 de phosphore nucléotidien.

Notre satisfaction devait s'avérer grande lors des résultats obtenus.

LE TAUX DES PHOSPHOREMIES

Peu troublé le taux des phosphorémies chez six de nos malades s'est maintenu à la normale (chez les deux autres, il n'avait pas été possible d'effectuer de prise de sang).

Nous n'avons d'ailleurs dosé que le phosphore *minéral,* seul à considérer à notre avis dans la maladie envisagée.

TABLEAU N° 1

PHOSPHORE MINÉRAL.

	Avant traitement	Après traitement
Observation n° 1	42	42
» n° 2	42	43
» n° 3	45	40
» n° 4	41	46
» n° 5	pas de dosage	43
» n° 6	»	pas de dosage
» n° 7	34	40
» n° 8	32	33

INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR LA CALCEMIE

Dans cette étude de l'action du phosphore nucléotidien sur le métabolisme du calcium, il aurait été intéressant de connaître le bilan phosphoré et le bilan calcique. Faute d'une technique suffisamment sûre nous avons dû nous contenter des résultats des phosphorémies, des calcémies et des numérations globulaires.

POURQUOI LE TAUX DES CALCÉMIES ?

Parce qu'à notre avis, pour mettre en évidence la calcification du squelette on peut certes se baser sur des résultats radiologiques mais en un traitement d'aussi courte durée (deux mois), on ne peut mettre en évidence ces résultats radiologiques. D'ailleurs, nous n'avons pas la prétention de guérir des maux de Pott par la seule thérapeutique phosphorée. En la matière, nous voulons surtout montrer l'excellence de cette thérapeutique et l'excellence même de notre propre médication.

Les variations du taux du phosphore et du *calcium sanguin* sont pour nous le REFLET DE CE QUI SE PASSE

AU SEIN DES TISSUS ; il s'agit donc d'un test biochimique particulièrement précieux de la santé de notre malade, c'est en quelque sorte connaître si l'os se porte mieux. Le tableau ci-dessous (tableau n° 2), nous permettra de répondre de suite : OUI.

En à peine deux mois, en effet, le taux de cinq de nos calcémies a augmenté et s'est considérablement rapproché du taux normal. Deux de nos malades avaient des calcémies voisines de la tétanie à 78 et 79 mg. (Observations n° 4 et 8). A la fin de notre traitement, ces taux se sont rétablis respectivement à 96 et 86 mg.

Un épisode fébrile a contrecarré nos résultats dans les observations n° 5 et 7.

Pour la malade n° 6, il n'a pas été possible d'effectuer de prise de sang avant ni après le traitement.

CALCEMIES

TABLEAU N° 2

	Avant traitement	Après traitement
Observation n° 1	85	106
» n° 2	86	90
» n° 3	95	101
» n° 4	78	96
» n° 5	pas de dosage	62
» n° 6	» »	pas de dosage
» n° 7	76	68
» n° 8	79	86

RESULTAT RADIOLOGIQUE DANS L'OBSERVATION N° 2

Plus certain encore devient notre succès thérapeutique dans l'observation n° 2. Notre malade traité

pour un double mal de Pott, a vu son état s'améliorer et la décalcification de ses vertèbres s'opérer.

Voici d'ailleurs les résumés radiologiques qui nous ont été donnés, nous regrettons de n'avoir pu publier les clichés radiographiques eux-mêmes.

Avant le traitement.

Pott double au niveau de D7 et D11 qui sont écrasées (particulièrement sur la radio de profil). Pincement articulaire D11-D12. Décalcification généralisée de toute la colonne vertébrale (dorso-lombaire en particulier) avec destruction intense de D11 dont les contours n'apparaissent plus.

Après le traitement (*seulement deux mois*).

Le Pott subsiste au niveau de D7-D11. Cependant recalcification de la colonne amorcée avec interligne vertébral D11-D12 réapparu. Contours de D11 aux limites maintenant bien nettes.

Il serait d'ailleurs intéressant dans le cas présent de continuer notre traitement pour en connaître des résultats radiologiques plus complets.

Considérations sur les autres résultats obtenus

FORMULE SANGUINE — URÉE SANGUINE — ETAT GÉNÉRAL

Pour chacun de nos malades dans les observations publiées au chapitre III de cette thèse, nous retrouvons, outre la formule sanguine et le taux de l'urée, quelques considérations, objectives et subjectives sur leur état général.

I. — L'URÉE SANGUINE.

Que penser d'un médicament en quelque sorte tonifiant, chargé de bases puriques, dont l'influence sur le taux de l'urée sanguine est de faire baisser cette dernière ?

Si nous consultons le tableau ci-dessous (tableau n° 3), nous constatons que chez six de nos malades, l'urée sanguine a diminué, il est vrai dans de faibles proportions.

TABLEAU N° 3

	Avant traitement	Après traitement
Observation n° 1	0 g. 28	0 g. 26
» n° 2	0 g. 31	0 g. 28
» n° 3	0 g. 31	0 g. 25
» n° 4	0 g. 36	0 g. 27
» n° 5	0 g. 22	0 g. 30
» n° 6	Pas de prise de sang	
» n° 7	0 g. 33	0 g. 36
» n° 8	0 g. 36	0 g. 32

A notre avis, si pour cinq de nos malades, l'urée sanguine s'est abaissée par suite du traitement, la cause en est à la nature même du médicament.

L'hydrolyse du nucléotide à base purique détache la base purique qui en se transformant en urée facilement éliminée, entraîne une plus grande élimination de l'urée totale.

Cette diminution de l'urée sanguine ne constitue pas un test de contre-indication de notre médication, bien au contraire.

II. — La formule sanguine.

La formule rouge s'est trouvée améliorée chez six de nos malades, maintenue chez un et abaissée dans un seul cas (n° 5).

Cette régénération sanguine traduit donc elle aussi l'efficacité de notre traitement (tableau n° 4).

Le taux de l'hémoglobine particulièrement faible chez ces malades s'est légèrement amélioré (tableau n° 5) chez quatre d'entre eux, il s'est maintenu chez deux autres et s'est abaissé chez les deux derniers.

Tableau n° 4

	Globules rouges	
	Avant traitement	Après traitement
Observation n° 1	4.230.000	4.740.000
» n° 2	3.560.000	3.980.000
» n° 3	4.200.000	4.180.000
» n° 4	4.700.000	5.380.000
» n° 5	4.020.000	3.500.000
» n° 6	4.240.000	4.400.000
» n° 7	4.010.000	4.560.000
» n° 8	3.930.000	4.330.000

TABLEAU N° 5

	Hémoglobine en %	
	Avant traitement	Après traitement
Observation n° 1	70	80
» n° 2	60	65
» n° 3	70	70
» n° 4	80	85
» n° 5	80	65
» n° 6	85	80
» n° 7	80	80
» n° 8	70	75

Quant aux leucocytes on ne peut d'une manière générale tirer de conclusions tant importe la variabilité des huit cas envisagés.

III. — L'ÉTAT GÉNÉRAL.

Notons néanmoins les bienfaits de notre médication sur le tonus général de nos malades.

Tous se sont montrés satisfaits de notre traitement. Il y a eu disparition de la sensation de fatigue physique et intellectuelle chez tous. Les douleurs osseuses ont disparu; au point de vue intellectuel, nos malades ont constaté les effets bienfaisants de notre médication sur leur moral même : pour eux, lecture et sommeil ne correspondent plus aux obligations journalières des ALLONGÉS. Il semblera peut-être bizarre d'associer ces deux fonctions; à la réflexion cependant, un malade auquel on impose pour un an et plus le décubitus dorsal n'a guère d'autre choix, d'autre divertissement oserons-nous dire, qu'en ces deux occupations.

Bien qu'il ne s'agisse pas pour nos malades de retrouver une vigueur normale, notons cependant CHEZ TOUS, un meilleur appétit traduit pour certains par

une augmentation assez sensible du poids (Observations n° 2 et 6).

Tout en constatant les bienfaits de notre traitement sur le tonus de nos malades, nous ne nous sommes pas étendus sur ces considérations trop purement subjectives. Nous avons surtout voulu montrer l'excellente action de notre thérapeutique phosphorée sur le métabolisme du calcium.

CONCLUSIONS

Nos conclusions seront surtout d'ordre thérapeutique — et en regrettant que nos expériences n'aient pu s'étendre à un plus grand nombre de cas traités, nous sommes néanmoins satisfaits des résultats obtenus sur une maladie aussi décevante que le mal de Pott et en un aussi court laps de temps. .

La médication phosphorée parfois décriée a son rôle éminent à jouer dans le métabolisme du calcium. La seule considération du tableau n° 2, nous oblige à l'affirmer. La calcémie est un des meilleurs tests biochimiques des troubles de l'ossification, c'est l'exact reflet de la santé de l'os.

En à peine deux mois, chez huit sujets profondément atteints par la décalcification nous avons obtenu le rétablissement du taux normal des calcémies parfois tombées à 20 % en dessous de leur valeur normale.

C'est du même coup reconnaître l'efficacité certaine du phosphore proposé.

La seule introduction « per os » en facilite l'usage et nous souhaitons l'extension de son emploi systématique dans toutes les maladies où les pertes en calcium sont abondantes. Outre le mal de Pott seulement considéré sous cet angle, nous voulons citer le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, l'ostéopathie fibro-géodique de Recklinghausen.

De plus et comme adjuvant thérapeutique, notre médication phosphorée s'adresse aux sujets atteints

d'une maladie organique ou inorganique du système nerveux, aux carences en phosphore soit par l'exercice physique trop violent, soit par le travail intellectuel trop poussé.

Chez les Pottiques, tandis que les suppurations entraînent de grosses pertes en phosphore par la destruction d'une grande quantité de globules blancs, l'atteinte bacillaire de l'os entraîne à son tour une perte importante de calcium, l'organisme a donc de ce fait doublement besoin de phosphore. Et qui plus est, l'organisme a besoin d'UNE QUALITÉ DE PHOSPHORE, D'UN PHOSPHORE SUFFISAMMENT UTILISABLE, tant pour compenser la déperdition phosphorée au niveau des globules blancs que pour donner un ion phosphorique de bonne qualité facilement assimilable au calcium, réalisant le métabolisme de ce dernier et sa fixation au niveau des os : LE PHOSPHORE NUCLÉOTIDIEN, comme nous venons de le prouver satisfait aux exigences ainsi requises.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOREAU

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES GENERAUX

Nous avons consulté les travaux de :

Jean Brachet.

Henri Bredereck et ses collaborateurs.

J. Grégoire.

Walter Jones.

A. Kossel et Neumann.

P.-A. Lévène et ses collaborateurs.

M. Machebœuf.

MEMOIRES ORIGINAUX

Auberkin (Ch.), Babonneix (L.), Busquet (H.), Cottenet (P.), Dustin (D.-P.). — Le phosphore et les médications des globules blancs.

Berkeley (C.). — Pentose mononucleotides of the pancreas of the dogfish (Squalus Sucklu). (*J. Biol. Chem.*, 1921, 45, 263-275.)

Boivin (A.). — Les nucléoprotéides et la constitution chimique des micro-organismes. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, 24, 134-143.)

Brachet (J.). — La détection histo-chimique et le micro-dosage des acides pentosenucléiques (tissus animaux, développements embryonnaires des amphibiens). (*Enzymologia*, 1941, 10, 87-96.)

— Embryologie chimique.

Brumel (A.). — Substances nucléiniques. 1937-1938.

Cordonnier (Vincent-Marie-Joseph-Gaston). — Contribution à l'étude de la biologie du calcium. Les bilans calciques. 1932.

Daniel (G.). — Calcithérapie. Cartier, 1946.

Delaporte (B.) et Roukhelman (N.). — Sur la présence de la thymine dans l'acide nucléique extrait de la levure. Recherches cytologiques et chimiques.

Grégoire (J.). — Les acides ribonucléiques. Hermann, 1945.

Gulland (J.-M.) and Jackson (E.-M.). — The constitution of the purines nucleosides. 4. Adenosine and related nucleotides and coenzymes. (*Jour. Chem. Soc. London*, 1936, 765-769.)

Guyonnaud (Maurice-Marie). — A propos de la déminéralisation chez les tuberculeux. Etude de la calcémie chez le nourrisson et l'enfant tuberculeux.

Hinglais (H. et M.). — Carence calcique et régime alimentaire. Phosphore, calcium, vitamine D.

Javillier (M.). — Le phosphore nucléique des tissus et sa détermination quantitative. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, 11, 644-678.)

Javillier (M.) et Allaire (H.). — Sur la technique du dosage du phosphore nucléoprotéidique. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, 13, 678-684.)

Jones (W.). — Acides nucléiques. 1920.

Khouvine (Y.) et Grégoire (J.). — Etude bio-chimique de la métamorphose de *Calliphora erythrocephala*. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1940, 22, 506-511.)

— Extraction et analyse de l'acide ribonucléique des larves de *Calliphora erythrocephala*. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1943, 25, 1081-1085.)

Labbé (M.) et Fabrykant (M.). — Le phosphore. Masson, 1933.

Randoin (Lucie) et Rossier (Alfred). — Régimes, vitamines et équilibre alimentaire. Baillière, 1942.

Réverdy. — Considérations sur le calcium dans l'organisme, parti-

culièrement pendant la gestation. Effet des rayons U. V. sur la calcémie. 1924.

Schmidt (G.) and Lévène (P.-A.). — Ribonucléodépolymérase. The Jones-Dubos enzyme. (*J. Biol. Chem.*, 1938, 126, 423-434.)

Stabili. — Brevets français n° P. V. 506.692, P. V. 506.693 et P. V. 553.182.

Terroine (Emile F.). — Substances nucléiniques. 1936-1937.

R. Foulon, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, Paris (14e).